

## بررسی غلظت پراکسیدهای لیپیدی سرم به عنوان عامل خطر بیماری های عروق کرونری در مردان

رضا علی پناه مقدم<sup>۱</sup>، دکتر محمد رهبانی نوبر<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>نویسنده مسئول: مربی گروه علوم پایه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل E-mail: r.alipanah@arums.ac.ir

<sup>۲</sup>استاد بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

### چکیده

**زمینه و هدف:** پراکسیداسیون لیپیدی در سال های اخیر مورد توجه فراوانی قرار گرفته است. پراکسیداسیون لیپیدی با سرطان، پیری و سایر بیماری ها از جمله آترواسکلروز ارتباط دارد. در ایجاد آتروما، واکنش های متقابل پیچیده بین سلول های دیواره شریان و لیپوپروتئین ها و عمدتاً LDL اکسید شده دخیل می باشند. این مطالعه به منظور بررسی ارتباط مالون دی آلدئید سرم (Malondialdehyde) به عنوان مهمترین شاخص پراکسیداسیون لیپیدی با تغییرات غلظت لیپید و لیپوپروتئین های سرم در بیماران مذکر زیر ۵۵ سال مبتلا به بیماری عروق کرونری (Coronary Artery Disease) CAD انجام شد.

**روش کار:** ۵۱ بیمار مذکر زیر ۵۵ سال که بیماری آنها از طریق آنژیوگرافی به اثبات رسیده بود و در بیمارستان شهید مدنی تبریز بستری شده بودند و ۶۰ مرد به ظاهر سالم که از نظر سن و جنس با بیماران همسان بودند به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. سطح سرمی MDA به روش کالوری متریک با استفاده از واکنش تیوباربتوریک اسید (TBA) و غلظت لیپید و لیپوپروتئین ها توسط روش های آنزیمی استاندارد اندازه گیری شدند.

**یافته ها:** نتایج حاکی از افزایش سطح سرمی MDA، در بیماران نسبت به گروه کنترل بود ( $p=0/03$ )، همچنین بررسی غلظت سرمی کلسترول، تری گلیسیرید و LDL-C و نسبت LDL-C به HDL-C بیانگر افزایش این عوامل در گروه بیماران نسبت به گروه کنترل می باشد ( $p=0/03$ ). بین سطح سرمی MDA و عوامل خطر بیوشیمیایی شامل تری گلیسیرید، کلسترول، LDL-C و نسبت LDL-C به HDL-C رابطه مثبت و معنی داری وجود داشت ( $p=0/03$ ). بعلاوه بین سطح سرمی MDA و سطح سرمی HDL-C رابطه منفی و معنی داری مشاهده شد ( $p=0/03$ ). بین سطح سرمی MDA با سن و BMI (Body Mass Index) گروه بیماران ارتباط معنی داری وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** با توجه به ارتباط معنی دار به دست آمده از میزان سرمی عوامل MDA، کلسترول، تری گلیسیرید، LDL-C، HDL-C و نسبت LDL-C به HDL-C در افراد مبتلا به CAD در مقایسه با گروه کنترل، بنظر می آید پایش و کنترل این عوامل در افراد مذکور می تواند در جلوگیری از بروز و پیشرفت ضایعات آترواسکلروز مفید باشد.

**واژه های کلیدی:** بیماری عروق کرونری، مالون دی آلدئید سرم، لیپید، لیپوپروتئین

دریافت: ۸۴/۶/۲۶ اصلاح نهایی: ۸۴/۱۲/۷ پذیرش: ۸۵/۲/۳۰

### مقدمه

کشورهای صنعتی، بیماری آترواسکلروز می باشد، بنابراین به عنوان یکی از علل اصلی و جدی مرگ و میر مطرح شده است [۲]. در بروز این اختلال عوامل

آترواسکلروزیس یکی از بیماری هایی است که می تواند توسط عوامل مختلفی ایجاد گردد [۱]. آمارها نشان می دهد، علت اصلی نیمی از مرگ و میر ها در

رئیتیکی، محیطی و اثرات متقابل آنها بر یکدیگر موثر می باشد و عمدتاً تاثیر آنها با تغییرات لیپید و لیپوپروتئین های سرم ظاهر می شود که در نهایت باعث بیماری شریان قلبی<sup>۱</sup> می گردد [۲]. بررسی های بیشتر بیانگر آن است که تغییرات غلظت لیپید و لیپوپروتئین های خون از جمله HDL-C، LDL-C، APO(A)، T.G C و APO(B) در ایجاد آترواسکلروز نقش دارند و بنابراین به عنوان عامل خطر مورد ارزیابی قرار می گیرند. نشان داده شده است که افزایش سطوح سرمی کلسترول و LDL-C و نیز کاهش سطح سرمی HDL-C از عوامل اولیه برای پیشگویی آترواسکلروز و بیماری های قلبی-عروقی<sup>۲</sup> به شمار می روند [۳،۱].

مهمترین لیپوپروتئین در روند آترواسکلروز LDL می باشد که حاوی بخش اعظم کلسترول پلاسما است و از طرفی LP(a)<sup>۳</sup> و LDL اکسیده شده (OX-LDL) اشکال تغییر یافته LDL هستند و مشخص شده است که هر کدام به تنهایی در گسترش آسیب های آترواسکلروز و همچنین در تشخیص این آسیب ها می توانند نقش موثر و کارا داشته باشند [۴،۵]. همچنین LDL حاوی اسید های چرب با چند پیوند دوگانه PUFA<sup>۴</sup> است و اصلی ترین این اسید های چرب شامل اسید لینولئیک (۱۸:۲) و اسید آراشیدونیک (۲۰:۴)، که به ترتیب ۹۲/۵٪ و ۷/۵٪ از PUFA موجود در LDL را تشکیل می دهند [۶].

در اثر پراکسیداسیون لیپیدی (روند استرس اکسیداتیو)، این اسید های چرب تخریب و قطعه قطعه شده و ترکیبات آلدئیدی متعددی به وجود می آیند که یا لیپوفیلیک هستند و در داخل ذره LDL باقی می مانند و یا هیدروفیلیک هستند و وارد فاز آبی می شوند. MDA<sup>۵</sup> هیدروفیل ترین این آلدئید ها است و ۹۳٪ آن وارد فاز آبی می شود در حالی که سایر آلدئیدها در ۹۸-۳۴ درصد موارد در داخل ذره LDL باقی می مانند [۶]. آلدئید های LDL از نظر شیمیایی

فعال بوده و قادرند به APO(B) ۱۰۰ وصل شده و باعث ایجاد تغییرات و خصوصیات جدید در ذره LDL شوند در این حالت گیرنده LDL دیگر قادر به شناسایی LDL تغییر یافته نیست و گیرنده اسکاونجر به جای آن عمل می کند [۷-۱۰].

گیرنده اسکاونجر توسط کلسترول، تنظیم منفی نشده و به جذب LDL تغییر یافته (تا حضور داشته باشد) ادامه می دهد و سرانجام به تشکیل سلول کف آلود منجر می گردد، عوامل دیگری نیز وجود دارند به خصوص استرس همودینامیک، آسیب ایمونولوژیک و شیمیایی، تجمع وسیع سلول های عضله صاف در داخل انتیمای شریان گرفتار و سرانجام واکنش متقابل پلاکت ها - سیستم انعقادی و لکوسیت ها با سطح غیر طبیعی دیواره شریان تشکیل لخته را شروع و به آترواسکلروز منتهی می شود [۱۱،۱۲]. مطالعات اخیر هم یکی از عوامل موثر در تسهیل مکانیسم های آترواسکلروز و همچنین پایداری پلاک را استرس اکسیداتیو معرفی می نمایند [۱۳،۱۴].

یکی از مهمترین بیومارکرهای استفاده شده برای دستیابی به یک شاخص کلی پراکسیداسیون لیپیدی، غلظت پلاسمایی MDA است که یکی از محصولات فرعی و جانبی فرآیندهای پراکسیداسیون لیپیدی می باشد [۱۵-۱۳].

MDA بیشترین مقدار ترکیب آلدئیدی تولید شده است که با توجه به حلالیت زیاد آن در سرم (هیدروفیل) به عنوان یکی از مناسب ترین مواد، در بررسی پراکسیداسیون لیپیدی مورد استفاده قرار می گیرد [۶]. پراکسیداسیون لیپیدی زمینه ساز آترواسکلروز و در نهایت CAD است [۱۳،۱۴].

با توجه به عدم مطالعات قبلی در منطقه آذربایجان در این زمینه، مطالعه حاضر به منظور بررسی میزان MDA سرمی به عنوان شاخص تشخیصی برای بیماری قلبی-عروقی پایدار صورت گرفته است.

<sup>۱</sup> Coronary Artery Disease

<sup>۲</sup> Coronary Vascular Diseases

<sup>۳</sup> Lipoprotein-a

<sup>۴</sup> Poly Unsaturated Fatty Acid

<sup>۵</sup> Malondialdehyde

## روش کار

این مطالعه از نوع توصیفی- مشاهده ای است که در سال ۱۳۸۰ در بیمارستان شهید مدنی تبریز انجام شده است. تعداد ۵۱ بیمار مذکر که به CAD مبتلا بوده و بیماری آنها از طریق آنژیوگرافی تایید شده بود با کسب رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند.

۶۰ نفر مذکر به ظاهر طبیعی که از لحاظ سن با بیماران برابر سازی شده بودند، به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. از افراد مورد مطالعه در حالت ناشتایی (نمونه صبحگاهی) حدود پنج سی سی خون گرفته شده و بلافاصله سرم خون به وسیله سانتریفوژ نمودن جدا و تا موقع آزمایش در ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. تمامی مشخصات افراد مورد مطالعه از قبیل، نام، نام خانوادگی، وزن، سن، قد، استعمال دخانیات، داروهای مصرفی و سابقه بیماری های متابولیکی ثبت گردید. افراد مصرف کننده داروهای کاهنده لیپید خون (از قبیل لوآستاتین) و نیز افراد دیابتی از مطالعه حذف شدند.

برای اندازه گیری MDA سرم از روش تغییر یافته Slater استفاده شد. مهمترین نکته در این روش استفاده از تیوباریتوریک اسید (TBA) در سولفات سدیم دو مولار است. اساس این آزمایش تشکیل کمپلکس بین MDA و TBA به صورت  $MDA(TBA)_2$  بوده که کمپلکس حاصله صورتی رنگ بوده و حداکثر جذب این کمپلکس ۵۳۲ نانومتر می باشد. غلظت لیپیدها و لیپوپروتئین ها توسط روش های آنزیماتیک استاندارد اندازه گیری شد. برای بررسی اختلاف بین میانگین ها در دو گروه مورد مقایسه از آزمون آماری تی و برای بررسی همبستگی بین دو متغیر کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. در نهایت اطلاعات به کمک نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۱ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

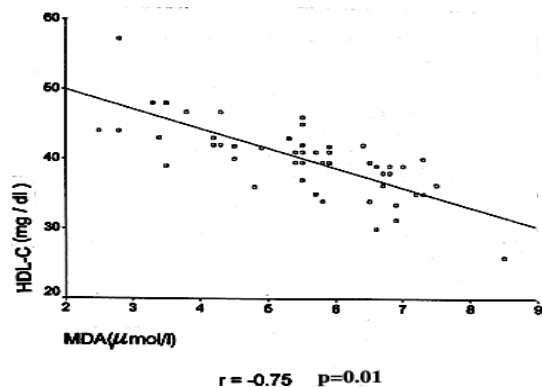
## یافته ها

میانگین سنی گروه بیماران  $47 \pm 7$  و گروه کنترل  $44 \pm 9$  سال بود. بررسی حاضر نشانگر اختلاف قابل

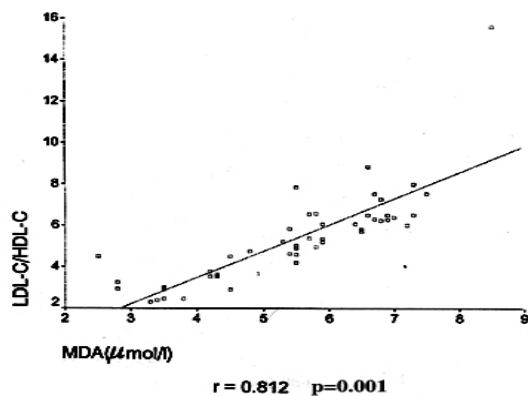
توجهی در سطوح سرمی عوامل خطر بیو شیمیایی در بین گروه بیماران قلبی- عروقی و گروه کنترل بود به طوری که کلسترول سرم گروه بیماران  $281/76 \pm 59/37$  میلی گرم در دسی لیتر در مقابل  $187 \pm 16/44$  میلی گرم در دسی لیتر گروه کنترل و تری گلیسیرید سرم گروه بیماران  $176/63 \pm 68/08$  میلی گرم در دسی لیتر در مقابل  $164/44 \pm 26/5$  میلی گرم در دسی لیتر گروه کنترل و LDL-C سرم گروه بیماران  $206/92 \pm 59/88$  میلی گرم در دسی لیتر در مقابل  $114/46 \pm 18/96$  میلی گرم در دسی لیتر گروه کنترل و نسبت LDL-C به HDL-C گروه بیماران  $5/3 \pm 2/17$  در مقابل  $2/71 \pm 0/72$  گروه کنترل، در گروه بیماران بیشتر بوده و مقدار HDL-C سرم گروه بیماران  $40/3 \pm 5/23$  میلی گرم در دسی لیتر در مقابل  $44/75 \pm 5/07$  میلی گرم در دسی لیتر گروه کنترل، در گروه بیماران کمتر از گروه کنترل می باشد.

میانگین سطح سرمی MDA در گروه بیماران  $5/43 \pm 1/39$  میکرو مول بر لیتر بود که در مقایسه با گروه کنترل که  $2/81 \pm 0/61$  میکرو مول بر لیتر می باشد از اختلاف معنی داری برخوردار بود ( $p=0/01$ ). میانگین وزن و BMI در بیماران قلبی- عروقی و گروه کنترل به ترتیب شامل  $73/55 \pm 8/18$  کیلوگرم بر متر مکعب در مقابل  $70/92 \pm 8/57$  کیلوگرم بر متر مکعب و  $25/46 \pm 4/23$  کیلوگرم بر متر مکعب در مقابل  $24/8 \pm 2/8$  کیلوگرم بر متر مکعب می باشد که از اختلاف معنی داری برخوردار نمی باشد. بررسی آماری نشان داد که MDA با کلسترول دارای رابطه مثبت و معنی داری است ( $r=0/76$  و  $p=0/03$ ) (نمودار ۱).

MDA با تری گلیسیرید نیز دارای ارتباط مثبت و معنی داری بود ( $r=0/36$  و  $p=0/01$ ) (نمودار ۲). ضریب همبستگی MDA با سطح سرمی LDL-C عبارت بود از  $r=0/74$  که نشانگر یک ارتباط مثبت و معنی دار است ( $p=0/01$ ) (نمودار ۳). آنالیز رگرسیون ارتباط معنی دار و منفی بین MDA و سطح سرمی HDL-C نشان داد ( $r=0/75$  و  $p=0/01$ ) (نمودار ۴).



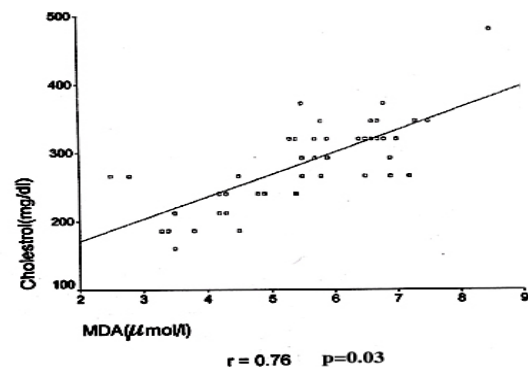
نمودار ۴. ارتباط MDA با HDL-C در بیماران قلبی - عروقی

نمودار ۵. ارتباط MDA با  $\frac{LDL-C}{HDL-C}$  در بیماران قلبی - عروقی

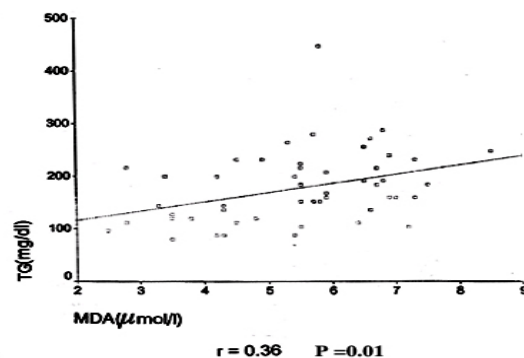
## بحث

تغییرات لیپید و لیپوپروتئین‌ها در بیماران قلبی به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است و افزایش کلسترول، تری گلیسیرید و LDL-C سرم و نیز کاهش HDL-C در سرم بیماران قلبی - عروقی در جوامع مختلف مورد تأیید قرار گرفته است [۱۷، ۱۶]. نتایج مطالعات جدید مشخص نموده است که همزمان با افزایش غلظت سرمی LDL، میزان اکسیداسیون آن در داخل دیواره شریان‌ها نیز افزایش می‌یابد [۱۹، ۱۸]. همچنین نشان داده شده است که MDA یک شاخص مناسب برای ارزیابی میزان پراکسیداسیون اسیدهای چرب می‌باشد و از آن اکنون به عنوان یک پارامتر غربالگری استفاده به عمل می‌آید [۲۰]. یافته‌ها نشان داد MDA ارتباط معنی‌داری با LDL-C دارد. در اثر

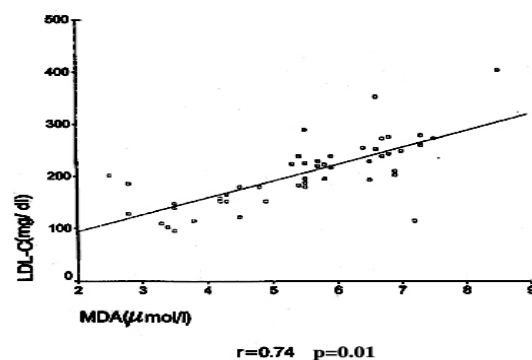
MDA با نسبت LDL-C به HDL-C دارای رابطه مثبت و معنی‌داری بود ( $r = 0.812$  و  $p = 0.001$ ) (نمودار ۵). بین MDA و BMI در بیماران قلبی - عروقی رابطه معنی‌داری مشاهده نشد. MDA با سن نیز در بیماران قلبی - عروقی دارای ارتباط معنی‌داری نبود.



نمودار ۱. ارتباط MDA با کلسترول در بیماران قلبی - عروقی



نمودار ۲. ارتباط MDA با تری گلیسیرید در بیماران قلبی - عروقی



نمودار ۳. ارتباط MDA با LDL-C در بیماران قلبی - عروقی

فعالیت رادیکال های آزاد تشکیل می‌شوند در افزایش نسبت LDL به HDL دخیل می‌باشد [۲۸] که با یافته های مطالعه حاضر مطابقت دارد.

در این بررسی MDA سرم با BMI در بیماران قلبی- عروقی دارای رابطه معنی داری نبود. ماهاپاترا<sup>۴</sup> و همکاران نشان دادند که بین MDA سرم و BMI رابطه وجود دارد [۲۹]. این یافته با نتایج مطالعه حاضر مطابقت ندارد، همچنین در این مطالعه بین MDA سرمی گروه بیماران قلبی- عروقی و سن آنها ارتباطی یافت نشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان HDL-C گروه بیماران قلبی- عروقی به طور محسوسی کمتر از گروه کنترل می‌باشد. نتایج گسترده در جوامع مختلف نشان می‌دهد که میزان HDL-C در سرم بیماران قلبی- عروقی کاهش یافته است [۱۷،۱۶،۴]. یوتروال<sup>۵</sup> و همکاران نشان دادند که تغییرات HDL و فراکسیون های آن از پارامترهای مهم و اولیه برای پیشگویی احتمالی بروز آترواسکروز در آینده می‌باشد [۳۰] و این نتایج کاملاً با بررسی حاضر مطابقت دارند، همچنین سطح کلسترول سرمی بیماران قلبی- عروقی در مطالعه حاضر به میزان قابل توجهی بیشتر از سطح کلسترول سرمی گروه کنترل بود. بررسی‌ها حاکی از آن است که سطح کلسترول تام سرمی بیماران قلبی- عروقی افزایش می‌یابد [۳۱،۱۷،۱۶].

این بررسی همچنین نشان داد که مقدار TG سرم در بیماران قلبی-عروقی نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است در برخی مطالعات نیز مقدار تری‌گلیسیرید سرم در بیماران قلبی-عروقی افزایش یافته است [۱۷،۱۶]. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که میزان LDL سرم در بیماران قلبی- عروقی نسبت به گروه کنترل افزایش چشمگیری دارا است [۳۲]. بررسی‌های جدیدتر نشان می‌دهند که LDL<sub>3</sub> بیشتر از دو شکل دیگر LDL در ایجاد آتروژنیسته عروقی دخیل است ولی مکانیسم عمل LDL<sub>3</sub> در این خصوص

اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع موجود در LDL نشان داده شده است که ترکیبات آلدئیدی مختلفی تولید می‌گردد که عمده‌ترین آنها MDA می‌باشد [۶]. محققین افزایش سطوح پلاسمایی LDL اکسید شده را با CAD مرتبط دانسته‌اند [۲۱،۴]، همچنین یامازاکی<sup>۱</sup> و همکاران نشان دادند که سطوح پلاسمایی LDL اکسید شده در فرآیند آتروژنز دخیل بوده و در بیماران مبتلا به CAD افزایش می‌یابد [۲۲]. گزارش شده است که LDL متراکم (LDL<sub>3</sub>) به راحتی در معرض اکسیداسیون قرار گرفته و از طریق تشکیل پراکسیدهای لیپیدی و آلدئیدهایی نظیر MDA در تشکیل ضایعات پیشرفته آترواسکلروتیک شرکت می‌نماید [۶].

در مطالعه حاضر کلسترول سرم دارای رابطه مثبت و معنی‌داری با MDA سرم است. در سال ۲۰۰۵ مشخص گردید که سطح سرمی MDA با افزایش میزان چربی و به ویژه کلسترول خون، افزایش می‌یابد [۲۳]. که این یافته با بررسی حاضر مطابقت دارد، همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد MDA سرم با HDL-C سرم دارای رابطه معکوس و معنی‌داری است که این با نتایج سایر مطالعات مشابه مطابقت دارد [۲۴].

در بررسی حاضر MDA سرم با تری گلیسیرید سرم در بیماران قلبی-عروقی دارای رابطه مثبت و معنی‌داری است. نشان داده شده است که بین MDA و TG سرمی در بیماران قلبی- عروقی دارای دیابت ارتباط مثبتی وجود دارد [۲۵] که با نتایج بررسی حاضر همسویی دارد. در یک مورد دیگر هیچ ارتباط آشکاری بین MDA و TG سرم یافت نشده است [۲۶]. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که MDA سرم با نسبت LDL-C به HDL-C سرم دارای رابطه مثبت و معنی‌داری می‌باشد. داس<sup>۲</sup> و همکاران نشان داده اند که MDA سرم ارتباط معنی‌داری با نسبت LDL به HDL سرم دارد [۲۷]. بورمان<sup>۳</sup> و همکاران نتیجه گرفتند که پراکسیداسیون لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها که بر اثر

<sup>1</sup> Yamazaki

<sup>2</sup> Das

<sup>3</sup> Burman

<sup>4</sup> Mahapatra

<sup>5</sup> Uiterwal

کاملاً روشن نیست [۶]. گفته می‌شود که در اثر اکسیداسیون LDL، خصوصیات فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی آن تغییر می‌کند و این خصوصیات و فعالیت‌های جدید منجر به آتروژنیسیته LDL-اکسیده نسبت به LDL طبیعی می‌گردد [۳۳].

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌آید سطح سرمی عوامل ذکر شده ارتباط مستقیمی با CAD داشته، لذا اندازه گیری و کنترل این عوامل می

تواند در جلوگیری از بروز و پیشرفت ضایعات آترواسکلروز کمک نماید.

### تشکر و قدردانی

در پایان نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند که از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر امیر قربانی حق جو و خانم دکتر نادره رشتچی زاده اعضای محترم هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، که زحمات زیادی را در این خصوص کشیده‌اند، تقدیر و تشکر نمایند. همچنین از همکاری کادر پرستاری و آزمایشگاه بیمارستان شهید مدنی تبریز که در تهیه نمونه‌ها ما را یاری نموده‌اند تقدیر و تشکر می‌گردد.

### References

- 1- Torr M, Samson F, Brog D. Oxygen free radicals and tissue injury. Boston: Birrkauser, 1993: 12-53.
- 2- Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell. Structure and function of the lipid soluble vitamins. In: Harpers biochemistry . 24 th ed. USA: lange, 1996: 715-624.
- 3- Rhoads GG, Gulbrandsen CL, Kegan A. Serum lipoprotein and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. N Engl J Med. 1976 Feb; 294(6): 293-8.
- 4- Rontu R, Metso S, Jaakkola O, Nikkila M, Jokela H, Lehtimaki T. Antibody titer against malondialdehyde-modified LDL comparison of tests by Roc analysis compares with HDL-C concentration in identifying angiographically verified coronary artery disease. Clin Chem Lab. 2005; 43(4): 357-60.
- 5- Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. J Lipid Res. 1983Aug; 24(8): 1070-6.
- 6- Esterbauer H, Jurgens G, Quehenberger O, Koller E. Autoxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes. J Lipid Rese. 1987 May; 28(5): 495-509.
- 7- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med. 1989Apr; 320: 915-24.
- 8- Stenbrecher U. Oxidation of low density lipoprotein results in derivation of lysine residue of apolipoprotein B100 by lipid peroxid decomposition products. J Biol Chem. 1987; 262: 3603- 3608.
- 9- Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet. 1994 Sep; 344(8925): 793-5.
- 10- Haberland ME, Fogelman AM. The role of altered lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. Am Heart J. 1987 Feb; 113(2 pt2): 573-7.
- 11- Steinberg D. Atherogenesis in propective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. Nat Med. 2002 Mar; 8(11): 1211-7.
- 12- Loughheed M, Lum CM, Ling M: High affinity saturable uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages from mice lacking the scavenger receptor class A type I/II. J Biol Chem. 1997; 272: 12938-44.
- 13- Walter MF, Jacob RF, Jeffers B, Chandanfar MM, Preston GM, Buch J. Serum levels of thiobarbituric acid reactive substances predict cardiovascular events in patients with stable coronary arthery disease: J Am coll Cardiol. 2004 Nov; 44(10): 1996-2002.
- 14- Jung HH, Choi DH, Lee SH. Serum malondialdehyde and coronary artery disease in hemodialysis patirnts. Am J Nephrol. 2004 Sep-Oct; 24(5): 537-42.
- 15- Church DF, Pryor WA. Free radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. Environ Health Prespect. 1985 Dec; 64: 111-26.
- 16- Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, Vander Werf T. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive

- coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression study (LAARS). J Am Coll Cardiol. 1996 Dec; 28(7): 1696-704.
- 17- The bezafibrate infarction prevention (BIP) study group. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Circulation. 1992; 86(3): 839-48.
- 18- Cadenas E. Mechanisms of oxygen activation and reactive oxygen species. New York: Ahmad s. Chapman and Hall, 1995: 1-61.
- 19- Mayes P. Lipid transport and storage. In: Harper's biochemistry, Murray R, Granner D, Mayes P, Rod well V. 24<sup>th</sup> USA. lang, 1996: 254-270.
- 20- Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen BJ, Anderson HR, Grand Jean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. Clin Chem. 1997 Jul; 43(7): 1209-14.
- 21- Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Vandde Werf F, Collen D. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. Circulation. 1998 Oct; 98(15): 1487-94.
- 22- Yamazaki K, Bujo H, Tarira K, Stou N, Shibasaki M, Taxahashi K, et al. Increased circulating malondialdehyde-modified LDL in the patients with familial combined hyperlipidemia and its relation with the hepatic lipase activity. Atherosclerosis. 2004 Jan; 172(1): 181-7.
- 23- Mutlu-Turkoglu U, Akalin Z, Ithan E, Yilmaz E, Bigle A, Nisanci Y, Uysal M. Increased plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in patients with angiographically defined coronary artery disease. Clin Biochem. 2005 Dec; 38(12):1059-65.
- 24- Ohmura H, Watanabe Y, Hatsumi C, Sato H, Daida H, Mokuno H, et al. Possible role of high susceptibility of high-density lipoprotein to lipid peroxidative modification and oxidized high-density lipoprotein in genesis of coronary artery spasm. Atherosclerosis, 1990 Jan; 142(1):179-184.
- 25- Liang XC, Guo SS, wang XD. Study on relationship of lipid peroxide in coronary heart disease with and without diabetes. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1996 Jan; 16 (1): 29-31.
- 26- Galicka-latala D, Jarzabek Z. Selenium and malondialdehyde levels in the blood serum of men with normo-and hypercholesterolemia. Przegl Lek. 1992; 49(4):109-12.
- 27- Das BS, Patnair JK, Mohanty S, Bose TK. Plasma antioxidants and lipid peroxidation products in falciparum malaria. Am J of Trop Hyg. 1993; 49: 720-25.
- 28- Burman A, Jain K, Gulati R, Chopra V, Aqarwal DP, Vasisht S. Lipoprotein(a) as a marker of coronary artery disease and its association with dietary fat. J Assoc Physicians India. 2004Feb; 52: 99-102.
- 29- Mahapatra S, Padhiary K, Mishra TK, Nayak N, Satpathy M. Study on body mass index, lipid profile and lipid peroxidation status in coronary artery disease. J Indian Med Assoc. 1998Feb; 96(2): 39-42.
- 30- Uiterwal CS, Witteman JV, Vanstiphout WA, Krauss KH, Grobbee DE. Lipoproteins and apo lipoproteins in the young and familial risk of coronary Atherosclerosis. Atherosclerosis. 1995; 122(2): 235-244.
- 31- Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease, future directions. J A M A. 1990 Dec19; 64 (23): 3053-9.
- 32- Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leak D, Witztum JL, Steinberg D. Modification of Low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of phospholipids. Proc Natl Acad Sci. 1984 Jun; 81(12): 3883-7.
- 33- Shimano H, Yamada N, Ishibashi S, Mokuno H, Mori N, Gotoda T, et al. Oxidation-labile subfraction of human plasma low density lipoprotein isolated by ion-exchange chromatography. J Lipid Res. 1991 May; 32(5): 763-73.